

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
SACCHARINE

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Jeudi 11 Avril 1889

PAR

Ernest GEORGE

Né à Crepey (Meurthe-et-Moselle)

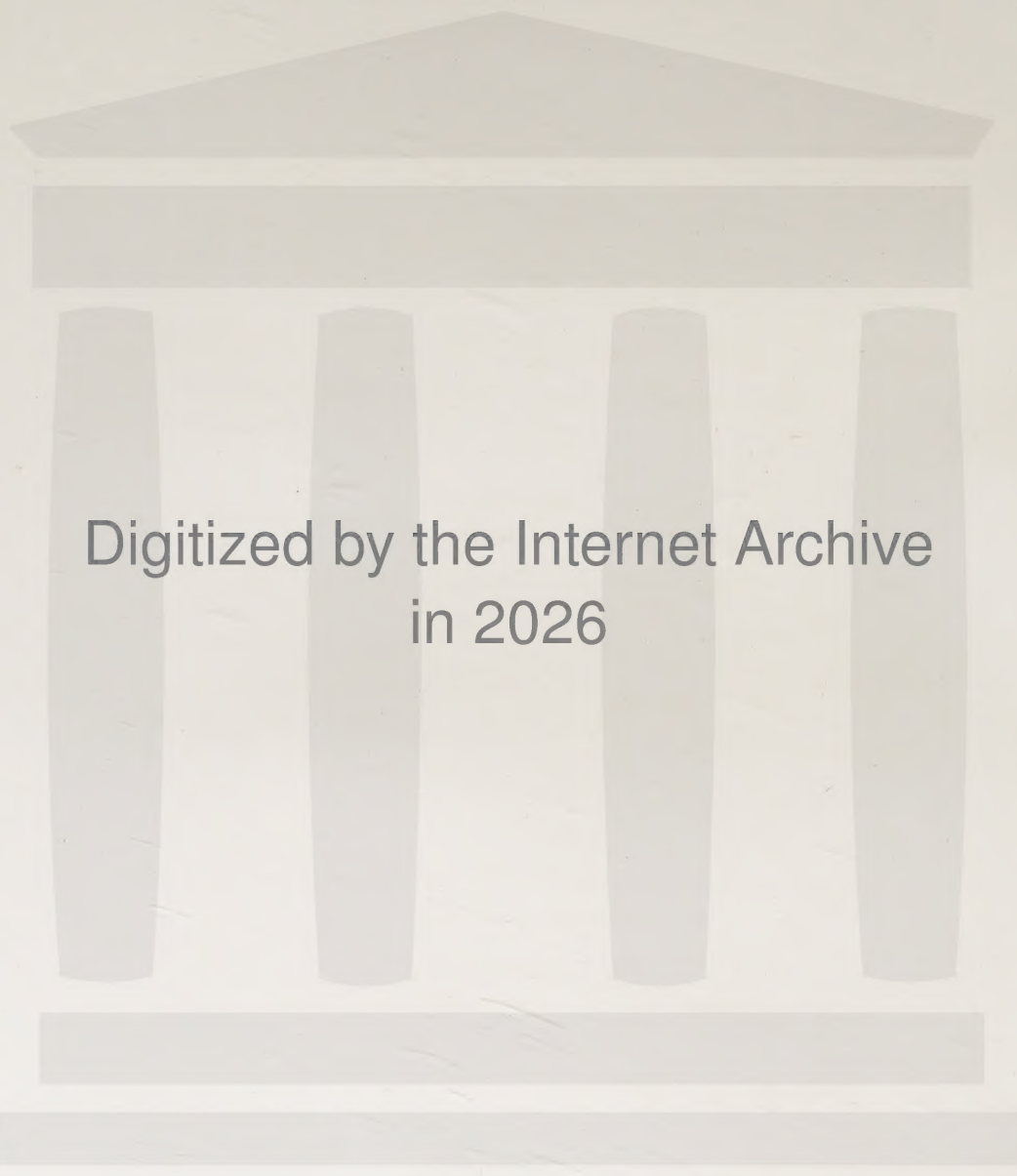
EX-INTERNE DE L'ASILE DE MARÉVILLE

Examineurs : { MM. POINCARÉ, *Président*.
BERNHEIM, professeur,
RENÉ, agrégé.
P. PARISOT, agrégé.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY
IMPRIMERIE A. NICOLLE, 25, RUE DE LA PÉPINIÈRE

1889



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555004_0057

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
SACCHARINE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Jeudi 11 Avril 1889

PAR

Ernest GEORGE

Né à Crepey (Meurthe-et-Moselle)

EX-INTERNE DE L'ASILE DE MARÉVILLE

Examineurs : { MM. POINCARÉ, *Président*.
BERNHEIM, professeur,
RENÉ, agrégé.
P. PARISOT, agrégé.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY

IMPRIMERIE A. NICOLLE, 25, RUE DE LA PÉPINIÈRE

1889

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Doyen : M. HEYDENREICH, A O.

Doyens honoraires : MM. STOLTZ C ✱, I O, TOURDES O ✱, I O.

Professeurs honoraires : MM. STOLTZ C ✱, I O, TOURDES O ✱, I O,

V. PARISOT ✱, I O, HERRGOTT ✱, I O, ROUSSEL ✱, I O, DEMANGE ✱, I O, BÉCHET, I O

Matière médicale et Thérapeutique.....	M. COZE ✱, I O, professeur.
Pathologie générale et Pathologie interne.	M. HECHT ✱, I O, professeur.
Physiologie.....	M. BEAUNIS ✱, I O, professeur.
Anatomie et Physiologie pathologiques..	M. FELTZ ✱, I O, professeur.
Clinique médicale.....	M. BERNHEIM, I O, professeur.
Clinique chirurgicale.....	M. GROSS, I O, professeur.
Physique médicale.....	M. CHARPENTIER, A O, professeur.
Hygiène.....	M. POINCARÉ ✱, I O, professeur.
Médecine opératoire.....	M. CHRÉTIEN, I O, professeur.
Clinique chirurgicale.....	M. HEYDENREICH, A O, professeur.
Pathologie externe.....	M. WEISS, A O, professeur.
Chimie médicale et Toxicologie.....	M. GARNIER, A O, professeur.
Clinique médicale.....	M. SPILLMANN, I O, professeur.
Clinique obstétricale et accouchements....	{ M. A. HERRGOTT, A O, professeur.
	{ M. E. PARISOT, A O, professeur adjoint.
Botanique et Histoire naturelle médicales.	M. MACÉ, A O, agrégé, chargé du cours.
Histologie.....	M. BARABAN, A O, agrégé, chargé du cours.
Médecine légale.....	M. N..., professeur.
Anatomie descriptive.....	M. N..., professeur.

COURS ANNEXES

Clinique des maladies mentales.....	M. LANGLOIS, chargé du cours.
Clinique des maladies des vieillards.....	M. E. DEMANGE, A O, agrégé, ch. du c.
Clinique des maladies des yeux.....	M. ROHMER, A O, agrégé, ch. du cours.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées.....	M. SCHMITT, A O, agrégé, ch. du cours.
Clinique des maladies des enfants.....	M. SIMON, agrégé, chargé du cours.
Accouchements.....	M. REMY, agrégé, chargé du cours.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. SCHMITT, A O.	MM. MACÉ, A O.	MM. VAUTRIN.
ROHMER, A O.	GUÉRIN.	SIMON.
BARABAN, A O.	RENÉ, A O.	REMY.
BAGNÉRIS.	NICOLAS.	P. PARISOT.

AGRÉGÉS LIBRES : MM. SCHLAGDENHAUFFEN, I O, E. DEMANGE, A O.

M. F. LAMBERT DES CILLEULS ✱, A O, Secrétaire.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A LA MÉMOIRE DE MA BELLE-MÈRE

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MA MÈRE

A MON BEAU-PÈRE

A MES PARENTS ET AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR POINCARÉ

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. PARISOT
SON AMI ET ÉLÈVE RECONNAISSANT

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE NANCY

INTRODUCTION

La saccharine de Fahlberg a été, depuis sa découverte par le savant Américain, l'objet de l'étude des chimistes, des physiologistes, des thérapeutistes et des hygiénistes de tous les pays.

Sous l'inspiration de M. le professeur Poincaré, nous avons pensé à en faire le sujet de notre thèse inaugurale.

Notre but est de mettre sous les yeux de nos professeurs un tableau à peu près complet de toutes les recherches faites sur cette substance et d'y ajouter nos modestes expériences.

Puisse ce travail rencontrer auprès de nos maîtres, Messieurs les Professeurs de la Faculté de Nancy, la sympathie et la bienveillance qu'ils nous ont toujours témoignées.

Et maintenant, avant d'entrer en matière, qu'il nous soit permis d'exprimer notre reconnaissance à M. le professeur Poincaré pour l'honneur qu'il veut bien nous faire en acceptant la présidence de notre thèse et pour les conseils et la bienveillance qu'il n'a cessé de nous prodiguer durant ce travail et nos années d'étude.

Nous prions également MM. les docteurs Vallois et Fistié, nos amis Specker, chef de clinique médicale, et Thorion, chef des travaux chimiques, de recevoir l'expression de notre gratitude pour l'empressement avec lequel ils se sont mis à notre disposition.

DIVISION

1. Étude chimique.
 2. Action physiologique.
 3. Action thérapeutique.
 4. Conclusions.
-

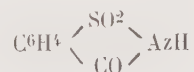
CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE CHIMIQUE

C'est au cours d'un travail sur les dérivés des crésylsulfamides que Ira Bensen et C. Fahlberg découvrirent en 1879 la saccharine. Par l'action des oxydants sur l'ortho-crésylsulfamide, ils obtinrent un corps peu soluble, d'une saveur remarquablement sucrée auquel Fahlberg pensa à donner une existence industrielle et qu'il nomma *saccharine*.

Déjà ce nom avait été donné par Péligot et Scheibler à l'un des produits de l'action de la chaux sur une solution bouillante de glucose ou de lévulose. La *saccharine de Péligot* est un *hydrate de carbone* correspondant à la formule $C^6 H^{10} O^5$. Elle est soluble dans moins de 10 fois son poids d'eau ; très soluble dans l'eau bouillante. Sa saveur, peu prononcée, est légèrement amère.

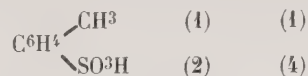
La *saccharine de Fahlberg*, celle qui nous occupe répond à la formule



C'est l'*imide orthosulfobenzoïque*.

Préparation. — Voici, d'après le brevet américain de Fahlberg et List, le procédé de fabrication de ce produit.

On traite le toluène $C^6H^5.CH^3$ par l'acide sulfurique à une température qui ne doit pas dépasser 100° . On obtient ainsi deux acides isomères



On transforme ces acides en sels de sodium, après avoir fait au préalable les sels de calcium. On dessèche avec soin ces sels et on les traite par le trichlorure de phosphore en faisant passer en même temps un courant de chlore gazeux sec. On a soin d'agiter continuellement. La réaction terminée, on distille afin de changer l'oxychlorure de phosphore formé. Le mélange contenant les chlorures qui viennent de se produire est fortement refroidi.

Le para-sulfochlorure de toluène

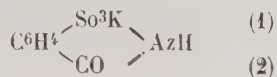


cristallise. La combinaison ortho reste liquide et est séparée par turbinage.

On fait passer dans cette solution un courant de gaz ammoniac, ou bien on mélange avec du carbonate ou bicarbonate d'ammoniaque. L'orthochlorure est ainsi transformé en ortho-sulfamide peu soluble dans l'eau et que l'on débarrasse par lavages, effectués au moyen de ce dissolvant, du chlorhydrate d'ammoniaque formé.

L'oxydation se fait au moyen d'une solution très étendue de permanganate de potassium. A mesure que l'on oxyde, on a soin de neutraliser avec précaution, au moyen d'un acide, l'alcali qui se forme; on

obtient ainsi une solution d'ortho-sulfobenzaminate de potassium



que l'on sépare de l'hydrate de manganèse formé. En ajoutant avec précaution à ce sel alcalin un acide minéral (ac. chlorhydrique), il se sépare des cristaux de benzo-sulfimide ou de la combinaison anhydre.

Le rendement varie suivant l'état de la solution pendant l'oxydation ; ainsi, en liqueur acide, on n'a que de l'acide sulfobenzoïque.

D'après un autre brevet, le mélange des acides ortho et para-crésylsulfureux est oxydé avec ménagement et donne les acides ortho et para-sulfobenzoïques qu'on transforme en leurs sels de sodium.

Ceux-ci, bien desséchés, sont traités comme précédemment par un courant de chlore en présence du protochlorure de phosphore ; on obtient un mélange d'ortho et de para-chlorure $\text{SO}^2 \text{Cl} \cdot 6\text{H}^4 \cdot \text{C O Cl}.$, que l'on traite ensuite par l'ammoniaque. Le dérivé para donne une diamide insoluble dans l'eau ; le dérivé ortho au contraire un sel, l'amidosulfobenzoate d'ammonium, très soluble, que l'on extrait par l'eau et dont l'acide sulfurique précipite la saccharine. Elle résulte de la déshydratation de l'acide sulfoamidobenzoïque, acide instable à l'état de liberté.

Propriétés. — La saccharine cristallise en prismes courts, épais. Elle forme des sels cristallisés et bien définis. Les sels alcalins sont très solubles dans

l'eau et leur goût est à peu près le même que celui de la saccharine. Aussi emploie-t-on souvent des dissolutions de saccharine dans les bicarbonates alcalins dilués, qui la dissolvent mieux que l'eau pure à froid. Un litre d'eau saturée à 15° ne renferme que 2 gr. 41 de saccharine, 3 gr. 33 suivant d'autres auteurs. De même que l'acide salicylique, la saccharine est très soluble dans l'eau bouillante et cristallise par refroidissement. Elle est plus soluble dans l'alcool étendu, d'autant plus que l'alcool est plus concentré, avec maximum à 80 d'alcool pour 100. Ainsi :

Un litre d'alcool à 10 pour 100 dissout 5^{gr} 41 de saccharine.

—	20	—	7 39	—
—	30	—	11 47	—
—	40	—	19 83	—
—	50	—	27 63	—
—	60	—	28 90	—
—	70	—	30 70	—
—	80	—	32 15	—
—	90	—	31 20	—
—	100	—	30 27	—

L'éther dissout 0,468 p. 100 de saccharine et l'enlève de ses dissolutions aqueuses; il en est de même du pétrole. Elle est aussi soluble, dans la glycérine, le sirop de glucose et surtout dans l'acétone; elle se dissout à peine dans la benzine et le chloroforme.

Elle ne s'altère pas à 100°; elle fond à 118°—120°; et vers 150° se volatilise en donnant des vapeurs blanches qui se condensent en petites aiguilles offrant les propriétés de l'acide benzoïque, mais dont le goût est un peu sucré, ce qui est dû à l'entraînement

d'un peu de saccharine non décomposée. Chauffée fortement elle laisse un résidu de charbon, et, pendant qu'il se sublime de l'acide benzoïque, elle répand des vapeurs à odeur d'amandes amères, qui irritent la gorge.

La saccharine possède un caractère acide assez marqué ; elle déplace l'acide borique, et décompose à chaud le ferrocyanure de potassium en acide cyanhydrique et ferrocyanure ferroso-potassique, $Cy^6 Fe$, $K^2 Fe$, (il se produit un précipité vert).

Elle ne réduit pas la liqueur de Barreswill ; mais si on la fait, au préalable, chauffer avec de l'acide sulfurique, elle détermine dans la liqueur de Barreswill bouillante un trouble, puis un précipité d'oxyde cuivreux rouge. (Rouquès).

Elle n'est pas altérée par l'acide sulfurique concentré et froid. Sa solution n'est pas modifiée par les chromates, ferrocyanures et ferricyanures alcalins, par le permanganate de potassium, par les dérivés diazoïques, chlorure de diazo-benzol, de diazo-naphtaline, l'acide diazo-benzol-sulfureux ou l'amido-azo-benzol.

Elle ne donne aucun précipité avec l'azotate ou le sous-acétate de plomb, ou l'acétate mercurique, mais l'acétate mercurieux donne un précipité blanc très abondant.

Remplissant la fonction d'acide, la saccharine forme avec les alcaloïdes des sels définis et cristallisés ; le saccharinate de quinine, par exemple, renferme 36 p. 100 de saccharine et 64 p. 100 de quinine ; son goût paraît moins désagréable que celui

du sulfate, et on a essayé de lui donner des applications en thérapeutique.

Ce qui la caractérise, c'est le goût sucré extrêmement intense qu'elle peut communiquer à l'eau et qui est encore sensible à 1/70,000. On estime à 280 le pouvoir sucrant de la saccharine par rapport à celui du sucre de cannes pris comme unité. La sensation sucrée persiste plus longtemps qu'avec le sucre de cannes et est bien moins agréable; elle est suivie d'une impression de sécheresse dans l'arrière-gorge. Les insectes qui aiment le sucre ne paraissent pas trouver un goût agréable à la saccharine, même ils s'en détournent avec soin.

Pour sucrer les liqueurs, on emploie une solution à 1 p. 100 de saccharine dans l'alcool, ou bien une dissolution de 20 gr. de saccharine et 5 gr. de bicarbonate de soude dans un litre d'eau; celle-ci équivaut à 3 kilogr. de sucre cristallisé de cannes ou de betteraves.

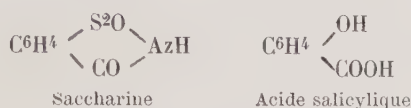
On additionne le sirop de glucose ou le glucose massé de 1 gr. de saccharine par kilog. pour lui donner un pouvoir sucrant équivalent au sucre de cannes. Avec 2 gr. au kilogramme, on a un pouvoir sucrant double.

Les prix de la saccharine, des sucres de betteraves et de la glucose, le montant des droits de régie qui frappent ces deux derniers produits, permettent d'établir que 100 kil. de glucose renfermant par kilogramme 1 gr. de saccharine et équivalent à 100 kil. de sucre de betteraves, donnent au fraudeur un bénéfice d'environ 40 fr. Pour 100 kil. de glucose à 2 gr. de saccharine par kilogramme, ils peuvent rempla-

cer 200 kil. de sucre et donnent un bénéfice d'environ 130 francs.

La fraude présente donc un intérêt sérieux et a eu lieu surtout en Allemagne où l'on a fabriqué d'abord la saccharine.

Recherche. — La saccharine est très voisine de l'acide salicylique. Elle est l'imide ortho-sulfo-benzoïque, l'acide salicylique étant l'acide ortho-oxy benzoïque.



Aussi peut-on la transformer en acide salicylique et a-t-on là un excellent moyen de la caractériser.

Pour la rechercher dans une substance alimentaire telle qu'un vin ou un sirop, on acidule le liquide par l'acide sulfurique ou l'acide phosphorique, et on agite avec de l'éther ou un mélange à parties égales d'éther et d'éther de pétrole. On décante et on évapore le dissolvant. On a eu soin d'en mettre de côté deux fractions de quelques centimètres cubes qu'on évapore à part dans des verres de montre.

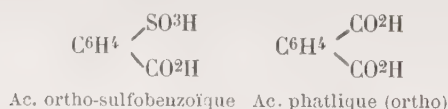
L'un de ces résidus est goûté, et s'il a le goût sucré, il y a lieu de rechercher la saccharine, tous les sucres proprement dits étant insolubles dans l'éther. Ce procédé est suffisant et à la portée des employés de la régie qui peuvent envoyer les échantillons suspects aux laboratoires pour une analyse plus attentive.

L'autre résidu est essayé au chlorure ferrique dilué pour rechercher l'acide salicylique qu'il colore en bleu violet foncé.

Si cette recherche est négative, on pourra transformer la saccharine en acide salicylique. Pour cela, on ajoute au résidu d'évaporation de la plus grande partie du dissolvant quelques gouttes (en excès) de soude caustique (et non de potasse, qui transformerait l'acide salicylique en acide para-oxybenzoïque) ; on fait évaporer, puis fondre sur le couvercle d'un creuset d'argent ; on vaporise par l'eau ; on acidule par l'acide sulfurique ou l'acide chlorhydrique ; on agite avec de l'éther, et dans le résidu de l'évaporation de celui-ci, on recherche l'acide salicylique formé au moyen du chlorure ferrique.

Si en même temps que de la saccharine il y avait de l'acide salicylique, on pourrait les séparer en dissolvant le résidu éthéré dans l'alcool, et ajoutant une solution alcoolique de potasse ; le saccharinate de potassium est partiellement précipité, le salicylate est dissous.

Mais il vaut mieux employer une autre marche basée sur une analogie de réactions entre l'acide ortho-sulfo-benzoïque ou son imide et l'acide phthalique.



Chauffé avec la résorcine et l'acide sulfurique, l'acide sulfo-benzoïque et son imide donnent une fluorésorcine comparable à la fluorescéine engendrée par l'acide phthalique (Bemsen).

En chauffant un peu de saccharine (ou le résidu éthéré séché à 100°) avec un petit excès de résorcine et quelques gouttes d'acide sulfurique concentré, il se développe une coloration jaune rouge, puis vert

foncé, et il se dégage un peu d'acide sulfureux. On laisse refroidir, on étend d'eau et on ajoute de la potasse ; le liquide devient rouge avec une fluorescence verte prononcée. Cette réaction est encore sensible avec 1 milligramme de saccharine et la coloration est encore visible dans 5 ou 6 litres d'eau.

On peut utiliser cette réaction pour doser la saccharine approximativement. On acidule le liquide suspect, on l'agite fortement avec son volume d'éther qu'on décante après une heure et on répète une seconde fois cet épuisement.

L'éther est évaporé et le résidu chauffé comme il est dit avec de la résorcine et de l'acide sulfurique. On dose colorimétriquement la fluorescéine formée en comparant avec le résultat du traitement d'un poids de saccharine connu.

Enfin Bernstein a indiqué le procédé suivant :

Le résidu de l'évaporation de l'éther, ou de l'éther de pétrole est dissous dans de la potasse à 25 ou 30 pour 100 et additionné de brome jusqu'à coloration persistante. Au bout de quelques heures, il se sépare un précipité jaune amorphe qu'on recueille sur un filtre et qu'on lave à l'eau. Au microscope, ce précipité se montre formé de prismes transparents et d'aiguilles. Chauffé sur une lame de platine, il se boursouffle beaucoup sans fondre et laisse un charbon volumineux et riche en potasse.

CHAPITRE II

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE.

Action de la saccharine sur la germination des graines.

Les graines de cresson alénois arrosées avec de l'eau distillée, commencent à germer dès le deuxième jour; après trois jours, la germination est très avancée.

Si, au lieu d'eau distillée, on se sert d'une solution de saccharine à 1 pour 1000, on remarque seulement quelques graines en germination, les autres sont restées inertes ou à peine gonflées.

La saccharine étant acide, on peut neutraliser à l'aide de bicarbonate de soude, et les résultats sont identiques. « En résumé (1), la saccharine en solutions très étendues (de 1 à 2 pour 1000) ralentit donc énergiquement la germination des graines, qu'elle soit employée à l'état naturel (acide), ou qu'elle soit neutralisée, son action suspensive de la germination est la même. »

Action de la saccharine sur la levure de bière.

Si l'on met un peu de glucose en présence de la levure de bière, et si on arrose ce mélange avec de l'eau distillée, il se produit une certaine quantité d'acide carbonique dont on peut connaître le volume.

(1) Voir Archives italiennes de Biologie.

Si au lieu d'eau distillée on se sert d'une solution faible de saccharine (1 p. 1000), la fermentation a lieu également, mais ne tarde pas à s'arrêter : ce que l'on constate par le non dégagement de gaz carbonique.

En répétant les mêmes expériences avec de la saccharine neutralisée par du bicarbonate de soude, les résultats prouvent que la fermentation a lieu, elle est même plus active.

En résumé : « La saccharine en solutions très étendues (1 p. 1000) entrave énergiquement la fermentation de la levure de bière ; cette action suspensive ne se manifeste plus si la saccharine a été préalablement neutralisée ».

Dans ce cas, il est permis de croire que l'action de la saccharine était due à son acidité.

Action de la saccharine sur la fermentation alcaline de l'urine.

Si l'on prend de l'urine bien fraîche et si après l'avoir filtrée on en laisse une partie dans un vase à ciel ouvert, on ne tarde pas à voir le liquide se troubler, se couvrir d'une mince pellicule blanchâtre et répandre une odeur ammoniacale bien nette, en même temps qu'il prend une teinte brunâtre caractéristique.

Si à l'autre partie on ajoute de la saccharine, après l'avoir mise dans une étuve à 35 degrés, on remarque qu'il faut 7 à 8 jours avant que l'urine présente un léger louche, sente l'ammoniaque et se couvre d'une légère patine transparente.

A l'examen microscopique, la couche qui recouvre l'urine dans le premier cas est constituée presque exclusivement par des bactéries présentant des mouvements très vifs.

Dans le second cas, on trouve peu de bactéries, et de très nombreux cristaux de phosphate ammoniaco-magnésien.

Quelques expérimentateurs comparant l'action des divers acides sur la fermentation alcaline de l'urine ont prouvé que même l'acide salicylique avait une action moins énergique que la saccharine.

Nous verrons plus loin, dans un chapitre spécial, les tentatives qui ont été faites pour utiliser cette propriété de la saccharine dans certains cas pathologiques.

Action de la saccharine sur les produits sécrétés par les glandes du tube digestif: salive, suc pancréatique, suc gastrique, pepsine, etc...

1^o Action sur la salive.

La salive fraîche mélangée à de l'eau légèrement amidonnée et portée à une température d'au moins 40 degrés, donne naissance à du glucose qui réduit la liqueur de Barreswill.

Si à ce mélange, on ajoute une solution faible de saccharine, on remarque que la transformation en glucose est sinon arrêtée du moins fortement restreinte, car pour réduire la même quantité de liqueur de Barres-

will il faut six fois plus du dernier mélange que du premier.

Il n'en est plus de même, quand on a soin de neutraliser la saccharine avec du bicarbonate de soude : les effets produits sont à peu près identiques.

D'où l'on peut conclure : que la saccharine en solutions très étendues (1 à 2 p. 1000), ralentit énergiquement l'action de la salive sur l'amidon ; si la saccharine a été neutralisée par du bicarbonate de soude, le ralentissement n'existe plus d'une façon appréciable.

2^o Action de la saccharine sur le suc pancréatique.

Du liquide pancréatique obtenu par la macération d'un pancréas frais, mélangé à de l'eau amidonnée à 1 p. 100 réduit la liqueur de Barreswill à une température d'au moins 40 degrés.

Cette réduction est arrêtée par une solution de saccharine que l'on y ajoute, la même expérience répétée avec une solution de saccharine neutralisée par du bicarbonate de soude montre que cette dernière ne modifie pas l'action du liquide pancréatique sur l'amidon.

« La saccharine en solution très étendue (1 à 2 p. 1000) supprime ou entrave l'action du liquide pancréatique sur l'amidon. La saccharine ne possède plus cette influence quand elle est neutralisée ».

3^o *Action de la saccharine sur le suc gastrique.*

« On porte à 40 degrés deux tubes.

Tube A, contenant suc gastrique naturel 11 cent. cubes ; acide chlorhydrique à 4 p. 1000, 5 cent. cubes, albumine coagulée (blanc d'œuf) 2 grammes.

Tube B, même contenu auquel on ajoute 5 centigrammes de saccharine.

Deux jours après la digestion est achevée en A, il n'y a plus d'albumine ; elle est incomplète en B lequel renferme encore 1 gr. 4 d'albumine. »

La saccharine à 2 ou 3 pour 1,000 retarde l'action du suc gastrique sur l'albumine.

M. Gabriel Pouchet a répété cette expérience et est arrivé aux mêmes résultats.

Dans la séance du 20 juillet 1888 à l'Académie de médecine, M. le docteur Constantin Paul a lu un mémoire sur les propriétés antiseptiques de la saccharine, dont les conclusions sont identiques à celles qui précèdent.

En résumé, la saccharine à air libre modifie profondément la marche des transformations que doivent subir certaines substances telles que l'amidon et l'albumine, en présence de ferments tels que ceux que contiennent la salive, le suc pancréatique et le suc gastrique.

Or ces substances forment la majeure partie des aliments nécessaires à la vie des animaux. Ces substances sont transformées dans leur organisme en d'autres assimilables à l'aide des mêmes ferments.

Il importe donc de voir si les effets produits par la saccharine chez les animaux sont identiques à ceux que l'on rencontre au laboratoire. Dans le cas de l'affirmative, la saccharine retardera tous les actes de la digestion, elle rendra nécessairement, celle-ci plus lente, plus pénible et les personnes ou les animaux qui en feront usage deviendront dyspeptiques.

Nous avons donc à considérer 1° l'action de la saccharine chez les animaux et 2° chez l'homme.

Expériences sur les Animaux (1)

Les premières expériences physiologiques sur les animaux ont été faites au laboratoire de physiologie de l'Université royale de Turin par MM. Vittorio Aducco et Ugolino Mosso.

Leurs recherches ont eu pour but d'établir essentiellement :

- 1° L'action générale de la saccharine ;
- 2° Son action sur les échanges nutritifs ;
- 3° La voie par laquelle elle s'élimine de l'organisme ;
- 4° La rapidité de l'absorption.

Nous allons résumer aussi brièvement que possible, les résultats de leurs recherches.

Les grenouilles ne peuvent pas vivre dans une solution de saccharine à cause de son acidité ; mais si on neutralise la solution avec quelques gouttes de bicarbonate de soude, la saccharine devient inoffensive.

Seulement elles ont les urines très douces, ainsi que le contenu stomacal.

(1) Archives italiennes de Biologie de 1886, t. VII, fas. 44, p. 158-171.

En leur injectant de fortes doses de saccharine sous la peau du dos, on ne remarque aucun changement dans les fonctions de l'organisme ; le cœur, la respiration, les centres nerveux, les organes de sensibilité, ni les muscles ne présentent de modification.

Après quinze minutes, les urines sont seulement douces, pas autre chose.

D'un autre côté, en expérimentant sur des chiens, MM. Aducco et Mosso, ont résumé leurs résultats de la manière suivante :

1° On n'a observé aucun dérangement chez un chien auquel on avait administré 37 grammes de saccharine en dix jours ;

2° Le poids du chien reste le même ;

3° On ne constate aucune modification dans la quantité journalière de l'urine, dans la densité, dans la réaction, dans l'urée, dans l'acide hippurique, dans l'acide sulfurique, dans l'acide phosphorique, etc.

4° On a observé une augmentation dans l'élimination des chlorures ;

5° La saccharine passe dans les urines sans se transformer et les rend très douces ;

6° Les urines douces par la saccharine se putréfient beaucoup plus tard que les urines non douces ;

7° Le rapport existant entre la quantité des aliments ingérés et la quantité d'urée et d'acide sulfurique émise avec les urines, se conserve inaltérée, même si l'on donne de la saccharine en même temps que les aliments ;

8° Que pendant l'alimentation avec la saccharine, la nutrition se fait normalement, et peut même s'a-

méliorer, et qu'il peut en résulter une augmentation notable dans le poids du corps.

C'est ainsi qu'un chien très amaigri par suite d'alimentation insuffisante et pesant à jeun 16 kilogr. pesait, après onze jours d'alimentation, également à jeun, 19 kilogr.

Tous les jours, pour le remettre en forces, on lui avait donné ration double et de l'eau à volonté, ainsi que de la saccharine sous forme de solution saturée à chaud ;

9° La saccharine est une substance parfaitement inoffensive pour les hommes, ainsi que pour les animaux (1).

Les observations du docteur Stutzer, de Bonn, sont également favorables ; il constate que des chiens ont pu absorber 5 grammes par jour de saccharine, quantité qui correspondrait à 1 kilogr. 500 de sucre, sans en éprouver d'effets fâcheux.

En France, M. Mercier a fait un certain nombre d'essais qui conduisent aux mêmes conclusions ; des cobayes et des lapins ont supporté des doses assez considérables de saccharine administrée en injections hypodermiques.

MM. Brouardel, Ogier et Hozé ont contrôlé dans deux séries d'expériences sur les animaux, les résultats annoncés par les auteurs précédents.

Nous allons donner un résumé complet de leurs observations et de leurs conclusions (2).

(1) Voir les Archives italiennes citées plus haut.

(2) Annales d'hygiène publique et de médecine légale, p. 311, octobre 1888.

1^{re} Série (M. Ogier).

Trois chiens ont été soumis à un régime sacchariné pendant un mois, les trois chiens à peu près de même taille, recevaient une alimentation identique, ils absorbaient en outre chaque jour, le premier un gramme, le second deux grammes, le troisième trois grammes de saccharine de Fahlberg; les poids de ces animaux n'ont subi que de faibles variations ils ont un peu augmenté.

Le premier chien est mort après trois semaines de broncho-pneumonie du poumon droit. Nous ne pensons pas qu'il y ait lieu d'en tenir compte dans le bilan des faits imputables à la saccharine.

Les deux autres chiens qui avaient absorbé en un mois, l'un 60 grammes, l'autre 90 grammes de saccharine, et le témoin, ont été sacrifiés en même temps, après avoir reçu tous trois deux heures et demie avant leur mort, un repas identique.

A l'autopsie, l'examen du contenu de l'estomac nous a montré que la digestion était à peu près également avancée chez les trois animaux, les divers organes étaient sains, l'examen histologique n'a révélé aucune particularité intéressante.

En résumé la saccharine ne paraît pas avoir exercé d'influence sur la santé des animaux.

2^e Série (MM. Brouardel et Hozé).

1^o Deux chiens de même poids ont reçu ensemble le même repas, l'un a pris de plus un gramme de saccharine.

Les deux animaux sont sacrifiés après trois heures.

L'examen de leur estomac montre que leur digestion est également avancée chez tous les deux, les

chylifères sont lactescents ; il y a du liquide dans l'intestin grêle, du sucre et des peptones.

La saccharine ingérée en une fois n'a pas produit de troubles immédiats de la digestion.

2° Trois autres chiens sont mis en expérience, nous donnons les résultats obtenus du 12 juin au 25 juillet 1888.

a) Chienne de 5 kil. 200 soumise à un régime régulier:

Viande	100	grammes	par	jour.
Graisse	20	—	—	—
Pain	50	—	—	—
Eau	200	—	—	—

L'animal est laissé continuellement dans sa cage de façon à recueillir toute son urine.

Le deuxième jour, le 13 juin, il reçoit 3 décigrammes de saccharine, et à partir de cette date, quotidiennement la même quantité.

Dates.	Poids.	Urines.	Urée.
12 juin.	5k,250	200 cc	3gr,22
13 juin.	5,230	102	2,34
20 juin.	5,280	120	2,38
25 juin.	5,330	156	2,61
30 juin.	5,340	172	3,03
5 juillet.	5,180	444	2,27
10 juillet.	5,360	420	5,82
15 juillet.	5,550	180	1,36
20 juillet.	5,330	174	2,85
25 juillet	5,220	80	,

Donc le poids, la quantité d'urine et d'urée n'ont subi aucune modification notable.

L'appétit reste normal.

b) Chien de 6 kil. 730, non soumis à un régime

régulier, gamelle ordinaire dans laquelle on ajoute chaque jour 3 décigrammes de saccharine.

Dates.	Poids.
16 juin	6k,730
20 juin	6 ,320
25 juin	6 ,050
30 juin	6 ,000
5 juillet	5 ,970
10 juillet	6 ,080
15 juillet	6 ,000
20 juillet	5 ,930
25 juillet	5 ,540

En 39 jours, l'animal a perdu 1 kil. 200, environ un cinquième de son poids. Il a un peu d'inappétence.

Nous nous empressons de faire remarquer ces deux faits : perte de poids et inappétence.

c) Chien de 18 kilogrammes, non soumis à un régime régulier.

Tous les jours on ajoute à sa gamelle 1 gr. 50 de saccharine soluble de Mercier.

Dates.	poids.
20 juin	18k,000
25 juin	17 ,500
30 juin	16 ,400
5 juillet	15 ,900
15 juillet	16 ,000
20 juillet	15 ,400
25 juillet	15 ,500
27 juillet	15 ,300

En trente-sept jours, l'animal a perdu 2 kil. 700 environ 1/7 de son poids.

En résumé, on ne peut dire que ces expériences démontrent l'innocuité absolue de l'usage de la sac-

charine pour les chiens, puisque dans deux cas on a vu deux de ces animaux perdre l'un environ $1/5$ et l'autre $1/7$ de leur poids.

Il existe un fait curieux, malgré la saveur sucrée de la saccharine, les mouches ne font pas de confusion avec le sucre de canne, elles ne touchent pas au sucre de houille, il en est de même pour les abeilles.

Expériences personnelles

Trois cobayes sont mis à part et partagent la même nourriture.

n° 1	cobaye noir	pèse 380 grammes
n° 2	cobaye gris-blanc	- 470 —
n° 3	cobaye blanc-feu	— 450 —

ce dernier sert de témoin.

Le 27 décembre	le n° 1	reçoit en injection	0g,01
—	le n° 2	en ingestion.	0 ,01
Le 28 décembre	le n° 1	en injection	0 ,05
—	le n° 2	en ingestion.	0 ,05
Le 29 décembre	le n° 1	en injection	0 ,40
—	le n° 2	en ingestion.	0 ,40
Le 7 janvier	le n° 1	en injection	0 ,45
—	le n° 2	en ingestion.	0 ,45
Le 8 janvier	le n° 1	en injection	0 ,20
—	le n° 2	en ingestion.	0 ,20
Le 9 janvier	le n° 1	en injection	0 ,25
—	le n° 2	en ingestion.	0 ,25

Nous nous arrêtons à cette dose qui équivaut à 40 grammes par jour pour un homme du poids moyen de 70 kilog.

Nous remarquons que tandis que le cobaye n° 3 a toujours bon appétit et reste très vigoureux ; les n°s 1 et 2 mangent moins et paraissent souffrir, nous pesons et voici ce que nous constatons.

Le cobaye n° 1 ne pèse plus que 347 gr. au lieu de 380 gr., il a perdu 33 gr., c'est-à-dire à peu près 1/10 de son poids.

Le cobaye n° 2 ne pèse plus que 435 gr. au lieu de 470, il a perdu 35 gr., c'est-à-dire à peu près 1/13 de son poids.

Le cobaye n° 3 n'a rien perdu de son poids, il a même augmenté de quelques grammes.

Nous laissons reposer nos deux cobayes pendant huit jours, c'est-à-dire que nous leur supprimons injection et ingestion de saccharine et pendant ce temps on leur sert la même nourriture. En les pesant de nouveau ; nous trouvons les résultats suivants :

Le n° 1 pèse	356 grammes
Le n° 2 —	458 —
Le n° 3 —	n'a pas changé

Il est évident que depuis le 9 janvier date à laquelle nous avons cessé l'administration de la saccharine, les animaux mis en expérience ont augmenté de poids.

2^e série.

Comme précédemment, nous mettons à part, trois cobayes que nous soumettons au même régime.

Le 11 janvier, cobaye n° 1 noir-blanc,	pèse 365 grammes
— cobaye n° 2 rouge-blanc,	— 427 —
— cobaye n° 3 blanc,	— 470 —

ce dernier sert de témoin.

Le 14 janvier le n° 1	reçoit en injection	0g,05
— le n° 2	en ingestion	0 ,05
Le 16 janvier le n° 1	en injection	0 ,40
— le n° 2	en ingestion	0 ,40
Le 18 janvier le n° 1	en injection	0 ,45
— le n° 2	en ingestion	0 ,45
Le 22 janvier le n° 1	en injection	0 ,20
— le n° 2	en ingestion	0 ,20
Le 26 janvier le n° 1	en injection	0 ,25
— le n° 2	en ingestion	0 ,25
Le 29 janvier le n° 1	en injection	0 ,30
— le n° 2	en ingestion	0 ,35
Le 2 février le n° 1	en injection	0 ,35
— le n° 2	en ingestion	0 ,35

Nous nous arrêtons à cette dose énorme qui correspond à 67 gr. pour un homme de poids moyen.

Nous pesons de nouveau nos cobayes :

Le cobaye n° 1 ne pèse plus que 320 gr.

Le cobaye n° 2 ne pèse plus que 400 gr.

Le cobaye n° 3 pèse toujours 470 gr.

Comme dans le premier cas, les deux animaux soumis au régime de la saccharine ont perdu de leurs poids.

Laissés en repos pendant huit jours, le premier meurt d'un abcès survenu à l'endroit où l'on a fait la dernière injection. A l'autopsie nous n'avons rien de particulier à signaler sinon que le foie est augmenté de volume.

Le second reprend rapidement ce qu'il avait perdu de son poids et pèse 405 gr.

En résumé, nous ne pouvons pas attribuer au hasard seulement, les faits que nous venons de constater et qui l'ont été déjà par MM. Brouardel et Hozé, à savoir la diminution du poids des animaux, à qui

l'on donne de la saccharine. Ces phénomènes peuvent s'expliquer fort bien si l'on se rapporte à ce que nous avons dit de l'action de la saccharine sur les sucs gastriques, pancréatiques et autres, car du moment où la digestion se fait peu ou pas, l'animal se nourrit d'une manière insuffisante et maigrit.

Nous ne pouvons donc admettre les conclusions de MM. Aducco et Mosso en ce qui concerne l'innocuité absolue de la saccharine chez tous les animaux.

Recherche de l'action de la saccharine chez l'homme sain

Après avoir expérimenté sur des animaux et constaté l'innocuité absolue de l'ingestion de la saccharine chez ces derniers, MM. Aducco et U. Mosso prirent eux-mêmes cette substance, d'abord à la dose de 1 à 2 gr. puis de 5 gr. Ils n'en furent nullement incommodés, la digestion se fit naturellement et l'appétit n'en souffrit pas.

Les résultats de ces recherches furent les suivants (1) :

1° La saccharine prise même à doses de cinq grammes à la fois ne produit aucun dérangement ;

2° La saccharine ne passe pas dans la salive ;

3° La saccharine ne passe pas dans le lait. (Une accouchée ayant pris de la saccharine, on ne trouva dans le lait aucune trace de cette substance) ;

4° Une demi heure après l'ingestion de la saccharine dans l'estomac, les urines ont déjà une forte saveur douce ;

5° Vingt-quatre heures après avoir pris cinq grammes de saccharine, il n'y a plus de saveur douce des urines.

(1) Aducco et Mosso, in *Arch. italiennes de Biologie*, 1886.

Les expériences de Stutzer, de Salkowski, Stadelmann, Leyden et Mercier en France confirment ces résultats.

Ce dernier a pu prendre cinq grammes de saccharine par jour, sans en être incommodé.

M. Bruylants est allé jusqu'à dix grammes.

M. le professeur Leyden de Berlin, a dans sa clinique remplacé le sucre ordinaire par de la saccharine dont il se sert pour édulcorer, médicaments, boissons et aliments sans que jamais il ait observé aucun accident.

A ce propos, M. Worms dans une communication à l'Académie de médecine dit qu'il a observé chez des hommes bien portants des accidents, tels que de la dyspepsie et de la perte d'appétit et ne voit dans la tentative de M. Leyden qu'une réclame commerciale. Il cite à l'appui de ses assertions de nombreux cas pris dans la pratique du docteur Dawy, de Londres qui n'administre la saccharine qu'à petites doses et dans certains cas seulement, lorsqu'il est sûr de l'intégrité des reins de chaque malade.

Applications thérapeutiques de la saccharine de Fahlberg (1)

D'après ce que nous avons dit, la saccharine n'est pas un aliment et ne peut remplacer le sucre ordinaire puisqu'elle n'est pas assimilée et passe entièrement dans les urines. Elle ne peut être qu'un médicament.

Depuis sa découverte par Fahlberg de New-York, de nombreuses tentatives ont été faites pour l'introduire dans la pratique médicale, à cause de ses diverses propriétés sucrante et antiseptique.

Depuis longtemps on s'ingéniait à procurer aux diabétiques une substance édulcorante qui pût remplacer le sucre ordinaire dont l'usage leur est absolument interdit.

A ce titre on a voulu considérer l'usage de la saccharine comme une sorte de bienfait humanitaire, parce qu'elle permet d'atténuer les sévérités du régime diabétique.

M. Desjardin-Beaumetz est personnellement convaincu que la saccharine rend des services chez le petit nombre de malades qui peuvent se priver de sucre. Les cas où on l'a administrée sont nombreux.

(1) Voir Archives italiennes de Bologne, 1887. Tome VIII.

MM. Worms et Constantin Paul en France, Hadelmann et Leyden en Allemagne, Hédley en Angleterre, donnent des résultats qui diffèrent; les uns n'ont jamais trouvé de contre-indications à son administration, et recommandent son emploi même dans l'usage journalier.

D'autres ont remarqué que dès le début tout était pour le mieux, le malade était enchanté de trouver une substance qui pour lui remplaçait le sucre, puis soudain arrivaient au bout de 7 à 8 jours des symptômes de dyspepsie, de l'inappétence, des perturbations digestives toujours redoutables avec une maladie de déchéance.

Dans onze observations citées par Hedley, Stadelmann et Worms, six fois on dut interrompre le médicament, en raison des troubles digestifs qui disparurent rapidement d'ailleurs.

Nous devons à l'obligeance de M. le professeur Poincaré, notre président de thèse, d'avoir pu administrer la saccharine à quelques diabétiques de sa nombreuse clientèle.

D'un autre côté MM. les professeurs Bernheim et Spillmann nous ont autorisé à publier deux observations prises dans leurs services à l'hôpital civil.

Nous allons donner un résumé des résultats que nous avons trouvés. Il est certain que dans le premier cas nous ne pouvions surveiller les malades comme on le fait dans un service hospitalier où l'on exige une obéissance absolue aux prescriptions du professeur. Aussi nous sommes-nous contentés de rechercher : 1° Si l'administration de la saccharine diminuait la quantité de glucose trouvée dans les urines

des diabétiques et si par conséquent elle enrayait la maladie.

2^e Si elle déterminait des troubles dyspeptiques.

OBSERVATION I.

M. X... âgé d'environ 60 ans, 1^{re} rechute.

Quantité de glucose avant l'administration de la saccharine : 70 gr. 67 au litre. Le 27 décembre 1888 on donne 0 gr. 50 de saccharine à prendre tous les jours.

Examen des urines :

31 décembre 1888.	37 ^{gr} ,54	au litre
9 janvier 1889.	46 ,67	—
16 —	34 ,67	—
24 —	27 ,81	—
29 —	40 ,81	—
19 février	42 ,25	—

Remarque. — Le malade se plaint d'inappétence et de maux d'estomac pendant quelques jours. — Gangrène du pied guérie au bout de 15 jours. — Urines toujours abondantes. — Soif non diminuée.

OBSERVATION II.

Mme X... âgée d'environ 50 ans, atteinte de diabète sucré depuis quelques mois est sujette aussi aux maux d'estomac et aux digestions difficiles.

Quantité de glucose trouvée dans l'urine avant l'administration de la saccharine : 74 gr. 67 au litre.

Le 10 janvier 1889 la malade prend 0 gr. 50 de saccharine et continue à en prendre régulièrement

tous les jours ; dès le 14 janvier nous tombons à 67 gr. 62 par litre. — Le 24 janvier à 51 gr. 62. — Le 5 février à 34 gr. 91. — Le 14 février nous remontons à 54 gr. 57. — Le 26 février à 64 gr. 77. — Le 16 mars à 61 gr. 72.

Remarque. — La malade s'aperçoit que ses maux d'estomac et son manque d'appétit reviennent un peu plus souvent. — Rien de particulier à signaler dans la quantité d'urines et de boisson.

OBSERVATION III.

M. X..., âgé de 64 ans, voyageur de commerce, est atteint de diabète sucré. — 1^{re} rechute, a eu de la gangrène du pied.

Quantité de glucose trouvée dans les urines avant l'administration de la saccharine 32 gr. 385 par litre.

Dès le 13 janvier. prend 0 gr. 50 de saccharine et continue tous les jours.

Le 15 janvier nous trouvons 21 gr. 71 de glucose au litre. — Le 9 janvier 23 gr. 52. — Le 23 janvier 35 gr. 62. — Le 29 janvier 36 gr. 86. — Le 31 janvier 21 gr. 47. — Le 5 février 42 gr. 86. — Le 11 février 25 gr. 52. — Le 13 février 44 gr. 35.

Remarque. — Pas de perte d'appétit, — pas de maux d'estomac.

OBSERVATION IV.

M. X..., demeurant à Nancy. — 1^{re} rechute de diabète sucré. — Plusieurs membres de la famille sont diabétiques.

Quantité de glucose trouvée dans les urines avant l'administration de la saccharine : 52 gr. 24 au litre. Depuis, l'analyse donne, le 13 février, 36 gr. 38, le 22 février, 39 gr. 34, le 26 mars, 42 gr. 29.

Le malade continue à prendre le médicament, et n'a observé, jusqu'à présent, rien d'anormal dans son appétit ni dans sa digestion.

Quatre autres malades sont encore soumis au régime saccharine depuis peu et, chose curieuse et remarquable, aussitôt après quelques prises du médicament, la quantité de glucose diminue d'une façon notable dans les urines, augmente peu à peu sans jamais revenir complètement au chiffre que l'on avait trouvé avant l'administration de la saccharine.

Nous avons à signaler encore que dans deux cas nous avons trouvé des troubles digestifs. Les malades ont continué à maigrir avant et après le régime.

OBSERVATION IV

TIRÉE DU SERVICE DE M. LE PROFESSEUR SPILLMANN
(Résumée)

Finck, 39 ans, charpentier. — 1^{re} rechute du diabète sucré. — Entre à l'hôpital le 16 février 1888.

Dates.	Poids.	Boisson	Urines.	Densité.	Sucre.
16 février	102 livres	10 litres	10 lit. 400	1036	887 gr.
27 »	104 »	11 »	11 » 800	1038	850 »
1 ^{er} mars	» »	10 »	10 » 000	1040	994 »
7 »					
Ingestion de 0 gr. 05 de sac- charine).					
8 mars	» »	11 »	12 » 000	1034	878 »
13 »	103 »	10 »	9 » 800	1038	775 »
23 »	109 »	9 »	9 » 000	1044	704 »
9 avril	» »	6 »	6 » 500	1038	425 »
30 »	» »	5 »	2 » 800	1032	308 »

16 mai. — Les urines, la densité, la boisson n'ont pas changé, mais on ne trouve plus que 279 grammes de glucose. A partir de ce moment on remarque que le malade perd de son poids, il maigrit et présente bientôt tous les signes de la tuberculose, en même temps, la quantité de glucose augmente dans ses urines.

OBSERVATION VI

TIRÉE DU SERVICE DE M. LE PROFESSEUR BERNHEIM
(Résumée).

Femme S..., 38 ans, malade depuis le mois de février 1886 ; l'affection a débuté par des douleurs lancinantes qui disparurent au bout de 2 mois, mais la malade maigrit beaucoup sans soif notable jusqu'à ce moment ; on constata alors la présence du sucre dans les urines. Depuis un an polidypsie, accusée surtout depuis 6 mois : la malade buvait jusqu'à 10 litres d'eau par jour et urinait à chaque instant.

Elle entre à l'hôpital le 15 juillet 1888. A son entrée on constate l'état général suivant : constitution débilitée, amaigrissement et anémie considérables, langue sèche, apyrexie. Urines : 5600, densité : 1032. Polidepsie et poliphagie, digestions bonnes. Clavicules très saillantes ; en avant, ton moins ample sous la clavicule droite que sous la clavicule gauche, respiration nette des deux côtés.

En arrière, respiration un peu rude au sommet droit, nette à la base.

Pendant huit jours, la malade est laissée sans traitement, la quantité d'urine oscille entre 4 litres et 5 litres et demi, la densité varie entre 1030 et 1040, les urines contiennent de 220 à 250 grammes de sucre par jour.

Puis la malade est soumise, d'abord au régime simple, ensuite au régime avec administration de carbonate de lithine (2 grammes par jour) mais sans aucune amélioration. Le 1^{er} février 1889, on essaie l'an-

tipyrine et l'on donne successivement 1, 2, 3, 4, 5, grammes par jour ; pas de changement notable. Enfin, le 21 février, on prescrit la saccharine à la dose de 0 gr. 50 par jour ; 3 jours après, la soif a considérablement diminué, la malade ne boit plus la nuit, la langue n'est plus sèche comme auparavant, la quantité des urines n'est plus que de 2500 ; la densité reste stationnaire, mais les urines ne contiennent plus que 127 grammes de glucose par jour.

Le 26 juillet, on prescrit 0 gr. 75 de saccharine, le médicament est bien supporté pendant les 4 premiers jours ; mais le 5^e jour, la malade se plaint de douleurs générales et vomit 3 fois dans la journée.

Le 3 mars, la quantité d'urine tombe à 2 litres, mais le soir la malade a des étouffements ; à minuit, respiration laborieuse, ne répond plus aux questions, urines involontaires, extrémités fraîches ; pouls imperceptible, coma, la malade succombe le lendemain. Les urines contiennent une forte proportion d'acétone.

Cette observation nous a paru extrêmement intéressante ; il est, en effet, au moins curieux de voir coïncider la diminution considérable des urines avec l'apparition brusque du coma diabétique.

Est-ce une simple coïncidence, un pur effet du hasard, ou bien y a-t-il eu une relation de cause à effet ; il est difficile de le dire, mais on peut se demander si la diminution dans la quantité des urines n'a pas favorisé l'accumulation des principes toxiques dans le sang et si dans le cas présent, l'apparition du coma n'a pas été précipitée par l'administration de la saccharine, question délicate à trancher, mais dont on

conçoit facilement l'importance; la saccharine deviendrait, en effet, un médicament dangereux et son emploi devrait se borner aux cas de polyurie simple, de diabète insipide.

La saccharine passant en entier dans les urines, on avait pensé naturellement à l'employer comme antiseptique efficace des voies urinaires et de la vessie, Stadelmann en a fait usage dans deux cas de cystite chronique, l'essai fut négatif.

De l'aveu de M. Mercier à la Société de médecine pratique, il en a été de même à l'hôpital Broussais dans le service de M. Régnier :

« Serait-elle un antiseptique plus efficace des voies digestives : estomac et intestin? on l'a cru et des tentatives consistant à la faire ingérer en cachets antiseptiques, à la dose de 1 à 2 grammes, entreprises à l'hôpital de Lucerne, pourraient le faire espérer : mais, aujourd'hui encore, toute conclusion serait, à ce point de vue, prématurée, malgré toute l'importance pratique que présenterait la découverte d'un agent d'antisepsie intestinale tout à la fois puissant contre les microbes et innocent pour les cellules vivantes » (1).

(1) Eloy. *In Gazette hebdomadaire.*

CONCLUSIONS

1° La saccharine est un produit aromatique ; c'est l'imide ortho-sulfobenzoïque. L'intensité de son pouvoir sucrant l'a fait employer à la falsification de produits alimentaires où des réactions très caractéristiques permettent de la déceler facilement.

2° L'emploi dans l'alimentation de la saccharine suspend ou retarde l'action des ferments digestifs et peut produire de la dyspepsie.

3° La saccharine peut être utilisée dans l'alimentation des diabétiques, à condition qu'on la donne à petites doses et que l'appareil rénal soit sain.

4° Elle ne peut être considérée comme un médicament spécifique contre le diabète, bien qu'elle ait amené chez les malades à qui nous l'avons administrée, une légère diminution de la glucose, dont la quantité remonte à quelques jours, sans pourtant revenir au chiffre primitif.

VU :

Le Président de thèse,

POINCARÉ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Nancy, le 4 avril 1889.

Le Recteur,

M. MOURIN.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction ,	1
Division.	3
Chapitre I. — Etude chimique	5
Chapitre II. — Etude physiologique.	15
Expériences sur les animaux.	21
Expériences personnelles	27
Recherche de l'action de la saccharine chez l'homme sain.	31
Application thérapeutique.	33
Observations	35
Conclusions.	43
